

**Praeneoplastische und neoplastische Veränderungen
am Drüsenmagen der Ratte, erzeugt durch
N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidin**

Manuel Ober

1974

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München

Vorstand : Prof. Dr. med. Max Eder

Praeneoplastische und neoplastische Verän-
derungen am Drüsenmagen der Ratte, erzeugt
durch N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidin

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

MANUEL OBER

aus

München

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Alfred Schauer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Max Eder

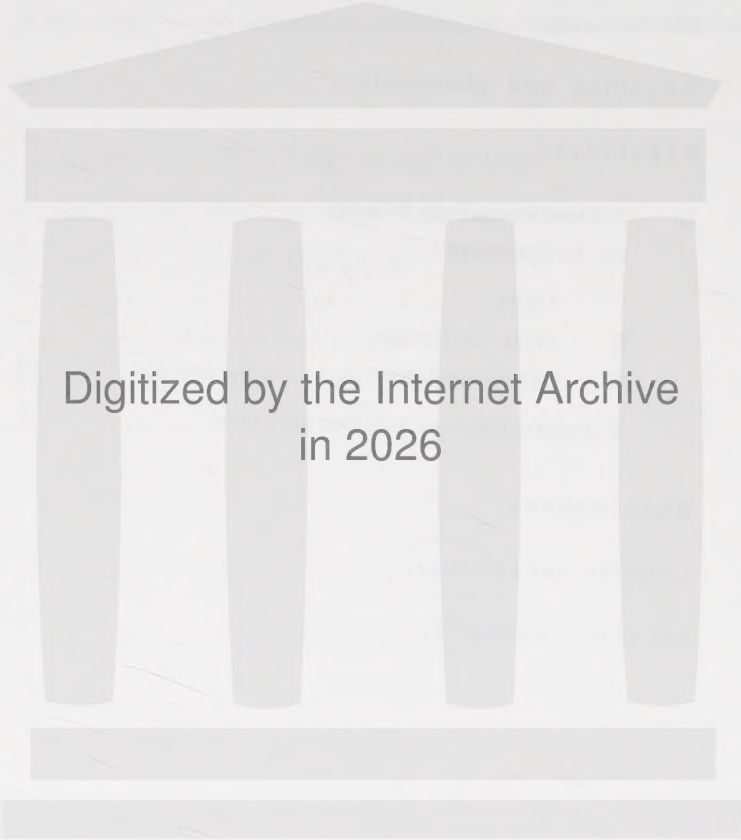
Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.9.1974



INHALTSÜBERSICHT

	Seite
A. Einleitung	1
B. Material und Methodik	2
C. Ergebnisse	4
1. Histopathologische Befunde	
am Drüsenmagen	4
I Atypie	6
II early carcinoma	7
III Adenocarcinom	13
2. Histopathologische Befunde am Darm	15
D. Besprechung	16
E. Zusammenfassung	24
F. Literaturnachweis	26



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551921_0096

A. EINLEITUNG

Experimentelle Magentumoren können durch chemisch unterschiedliche Substanzgruppen induziert werden. Dazu gehören 3,4-Benzpyren (Rush et al., 1940) und 3-Methylcholanthren (Hare, Stewart et al., 1952) intramural, N,N'-2,7-Fluorenylenbiacetamid oral und intraperitoneal (Morris et al. 1962, Stewart et al. 1965) sowie 4-Nitroquinolin-1-Oxid (Mori et al., 1966) und seine Derivate mit der Schlundsonde per os.

Mandell und Greenberg (1960) waren die ersten, die auf die starke mutagene Wirkung von N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidin hinwiesen. Daß es sich dabei um ein ausgezeichnetes Cancerogen zur Induktion von Magen- und Dünndarmtumoren handelt, berichteten inzwischen verschiedene Arbeitsgruppen (Sugimura et al. 1967, 1969, 1970, Fujimura et al. 1970, Takayama et al. 1969, Bralow et al. 1970). In einer Induktionsrate, die 80 % erreichte, konnten Adenocarcinome im Drüsenmagen der Ratte erzeugt werden. Genauere morphologische Untersuchungen nach Gabe von N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidin als Trinkwasserlösung ad libitum erbrachten in Abhängigkeit von Dosis und Zeit verschiedene Befunde, die von flachen Erosionen über atypische Foci zu stark infiltrierend und destruierend wachsenden Adenocarcinomen reichten. In diesem Zusammenhang weisen die Autoren auf die geringe Allgemeintoxizität hin, welche eine normale Gewichtsentwicklung während auch längerer Expositionszeit zuläßt.

Im Gegensatz zu den zitierten Arbeiten, in denen vor allem die cancerogene Wirkung von N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidin nachgewiesen wurde, ist das Ziel der vorliegenden Untersuchung die Erfassung und Beschreibung der praecancerösen und cancerösen Frühveränderungen,

sowie der Versuch, aus dem gewonnenen Material eine Aussage zur Formalgenese dieser Veränderungen zu machen.

B. MATERIAL UND METHODIK

Für den Versuch wurden 100 weibliche Wistar-Ratten mit einem Ausgangsgewicht von 150-200 g angesetzt. Davon durchliefen 66 den Versuch programmgemäß. Die Tiere wurden bei Altromin-Standardkost im klimatisierten Tierstall bei 20-22°C frei von pathogenen Keimen gehalten. N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidin (Bezugsanschrift: EGA-Chemie, Steinheim) wurde den Tieren in Lösung mit dem Trinkwasser ad libitum verabreicht. Die Konzentration von N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidin betrug 83 mg/1000 ml H₂O . Die Lösung

Gruppe	Tierzahl	Expositionszeit	Cancerogenfreies Intervall	Gesamtversuchsdauer
		Tage	Tage	Tage
1	31	275	125	400
2	22	300	100	400
3	11	400	—	400
4	2	480	—	480

Abb. 1 Schema über Tierzahl und Expositionszeit

wurde alle drei Tage neu angesetzt. Die Gesamtversuchsdauer betrug 400 (resp. 480) Tage (Abb. 1). Die erste Gruppe war dem Cancero- gen 275, die zweite Gruppe 300 Tage exponiert. Nach der Expositions- zeit bekamen die Tiere also 125 (resp. 100) Tage normales Trink- wasser ad libitum. Darüber hinaus erhielten elf Tiere das Cancero gen 400 Tage und zwei Tiere 480 Tage. Die Tiere wurden nach Äthernar- kose durch Dekapitation getötet. Nach sofort darauf erfolgter makrosko- pischer Inspektion des gesamten Situs wurden suspekt erscheinende Stellen zur histologischen Untersuchung entnommen. Systematisch auf- gearbeitet wurden die Mägen der Tiere der ersten und zweiten Gruppe. In Abbildung 2 sind die regelmäßig entnommenen streifenförmigen, durchnummerierten Magenwandstücke zusammengestellt. Alle entnom-

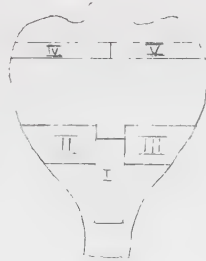


Abb. 2

Entnahmestellen am Magen

menen Gewebsteile wurden 24 Stunden in 10 %iger Formollösung fixiert. Nach Paraffineinbettung wurden im Serienschnittverfahren im Abstand von 20 - 30 mü 5 mü dicke Schnitte hergestellt. Insgesamt wurden 20 000 Präparate ausgewertet. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin - Eosin gefärbt; in besonderen Fällen wurde mit Azokarmin - Anilinblau, Para-Aminosalicylsäure sowie nach van Gieson und Gomori gefärbt.

An einzelnen Schnitten jeder Serie wurde an Hand der Methode von Masson - Hamperl in der Modifikation von Singh der Versuch unternommen, argentaaffine Zellen in den pathologisch veränderten Schleimhautabschnitten darzustellen.

C. ERGEBNISSE

Alle einhundert N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidin ausgesetzten Tiere nahmen während der Expositionszeit zunächst ebensoviel an Gewicht zu wie die Kontrolltiere. Von den angesetzten Tieren starben aber später mehrere im Versuchsverlauf oder mußten wegen eines plötzlichen Gewichtsverlustes von mindestens 20 % innerhalb einer Woche vorzeitig getötet werden, so daß nur sechsendsechzig Tiere für die eigentlichen Untersuchungen verwendet werden konnten. Als Todesursache konnten in den meisten Fällen Infektionen oder Inanition, hervorgerufen durch stenosierende Dünndarmtumoren, ermittelt werden.

1. Histopathologische Befunde am Drüsenmagen

Erosionen ohne Zusammenhang mit atypischen Schleimhautveränderungen fanden sich ebenso wie Microcysten und Entzündungsherde häufig. Diese Defekte lagen sowohl im Corpus als auch in der belegzellfreien Schleimhaut. Wie bei Versuchen an Ratten zur Erzeugung von Darmkrebs mit 1,2-Dimethylhydrazin (Druckrey et al. 1967, Schauer et al. 1969) konnte auch bei diesen Untersuchungen oft im Duodenum und gelegentlich im Antrum eine Hyperplasie von Zotten und Drüsen beobachtet werden. Bei anderen Tieren schien dagegen die Antrumschleimhaut ausgeprägt atrophisch.

	AI+	AI-	CI+	CI-	AIIa+	AIIa- (1)	AIIa- (2)	AII+	AIIb-	A III	Darm
Grp. 1	12	7	1		3		2	16	11	1	3
Grp. 2	11	5	3	1	6	7	9	29	15	13	11
Grp. 3								3	2	1	5
Grp. 4								4	5	3	4

Abb. 3 Praeneoplastische und neoplastische Veränderungen in den einzelnen Gruppen

AI+	Antrum : Atypie, Oberflächenepithel verändert
AI-	Antrum : Atypie, Oberflächenepithel unverändert
CI+	Corpus : Atypie, Oberflächenepithel verändert
CI-	Corpus : Atypie, Oberflächenepithel unverändert
AIIa+	Antrum : Intramucöses Carcinom, Oberflächenepithel verändert
AIIa- (1)	Antrum : Intramucöses Carcinom vom örtlich invasiven Typ, Oberflächenepithel unverändert
(2)	Carcinoma in situ, Oberflächenepithel verändert
AIIb+	Antrum : Infiltrierendes early carcinoma, Oberflächenepithel verändert
AIIb-	Antrum : Infiltrierendes early carcinoma, Oberflächenepithel unverändert
AIII	Antrum : Adenocarcinom
Darm	Neoplastische Veränderungen am Darm

An atypischen Schleimhautveränderungen wurden folgende Typen unterschieden:

- I Atypie
- II early carcinoma
 - a) intramucöses Carcinom "in situ" oder örtlich invasiv

b) infiltrierendes early carcinoma

III Adenocarcinom

Bei den Veränderungen im Sinne einer Atypie oder eines early carcinoma wurde besonders darauf geachtet, ob die Veränderung unter einer versehrten (z.B. ulcerierten, erodierten oder cytologisch atypischen) oder unversehrten Schleimhautoberfläche liegt (Abb. 3).

I. Atypie

Die Atypie ist histologisch charakterisiert durch einen geringgradig unregelmäßigen Verlauf und einem veränderten, meist vergrößerten

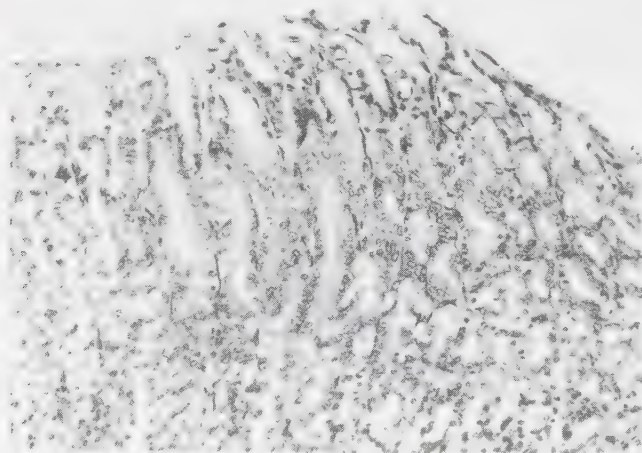


Abb. 4 Eine Drüsengruppe umfassende Atypie im oberen Abschnitt des spezifischen Drüsenkörpers der Corpusschleimhaut. Links im Bild in gleicher Höhe unveränderter spezifischer Drüsenkörper. HE. Vergrößerung 250 fach.

Durchmesser der Drüsenschläuche; zum Teil können sie cystisch erweitert sein. Das cytologische Bild ist sehr unterschiedlich. Häufig ist der Kern etwas vergrößert und hyperchromatisch. Es kommen aber auch kleinere, helle, milchglasartige Kerne vor. Die Kerne liegen nicht mehr eindeutig polarisiert. Das umgebende Cytoplasma ist oft reichlich vermehrt. Das benachbarte Gewebe wird nicht verdrängt.

Die Diagnose Atypie wurde bei den Tieren der Gruppen eins und zwei in der Magenschleimhaut insgesamt vierzigmal gestellt, davon nur fünfmal im Corpusbereich (Abb. 4). Alle übrigen atypischen Foci lagen in der belegzellfreien Schleimhaut, vornehmlich also im Antrum. Von den vierzig Veränderungen waren fast die Hälfte, nämlich neunzehn, in ihrer Ausbreitung auf die basalen Mucosaabschnitte beschränkt, lagen also unter einer unversehrten Oberfläche.

II. early carcinoma

Laut Definition der Japanese Research Society for Study of Gastric Cancer (1963) ist ein early carcinoma des Magens ein Carcinom, dessen Ausbreitung auf Mucosa und Submucosa beschränkt ist. Unabhängig von der beim Menschen gastroskopisch angewandten Gruppeneinteilung des early carcinoma soll hier ein intramucöses von einem infiltrierenden early carcinoma unterschieden werden.

a) Intramucöses Carcinom

Als ein intramucöses Carcinom wird ein gegenüber nur geringer atypischen Herden hochgradig atypischer Schleimhautbereich bezeichnet, bei dem aufgrund cytologischer und histologischer Kriterien Malignität anzunehmen ist. Dieser ist durch sehr ausgeprägte Polymorphie von Kern und Zelle gekennzeichnet. Mehrschichtige Zellagen in den Drüsen-

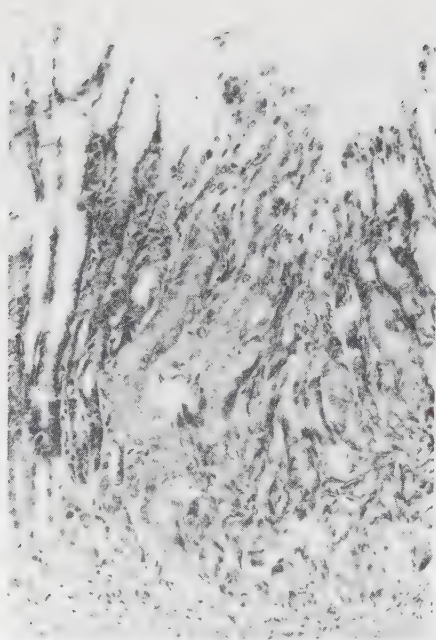


Abb. 5

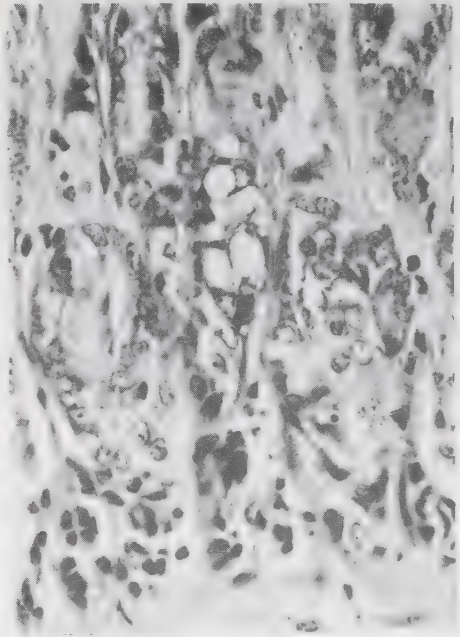
Rechts im Bild ein intramucöses Carcinom mit örtlicher Invasion. Beachte die an der Oberfläche atypischen Zellen. Links im Bild normale Drüsenschläuche. HE. Vergrößerung 250fach.

lumina sieht man oft. Die Kerne sind meist groß und rund, dunkel oder auch hell und zeigen vermehrte und pathologische Mitosen (Abb. 5). Siegelringzellen finden sich gelegentlich (Abb. 6). Die Kerne treten oft aus dem Zellverband aus und siedeln sich unregelmäßig verstreut im dazwischenliegenden Stratum proprium an (örtlich invasiver Typ). Die Kern-Plasma-Relation ist meist zugunsten des Kerns verschoben. Ein wichtiger Hinweis auf Malignität ist der plötzliche Übergang von atypischen zu normalen Zellgruppen innerhalb einer einzigen Drüse. Ein intramucöses Carcinom kann sich also auf eine einzelne Drüse beschränken (Carcinoma in situ, Abb. 7). Auch das histologische Bild ist ausgeprägt verändert: die Grenze zum benachbarten normalen Gewebe ist scharf, das gesunde Gewebe selbst wird verdrängt und komprimiert. Innerhalb des Carcinoms läßt die Struktur der Drüsenschläuche keine

Regelmäßigkeit mehr erkennen (Abb. 8). Es finden sich typische Zeichen maligner Entartung: das "bridging and budding", X-, Y- oder H-förmig miteinander verwachsene Drüsen (Abb. 9), und das "lateral budding from the pre-existing gland", womit das Englische das Herausknospen entarteter Zellen aus gesunden Drüsenschläuchen bezeichnet. Auch schließen die Drüsen oftmals große Cysten Hohlräume ein. Davon

Abb. 6

Ausschnitt aus einem intramucösen Carcinom mit hochgradiger Zellatypie und Siegelringzellbildung in den zentralen Abschnitten.
HE. Vergrößerung 500fach.



zu unterscheiden ist das Oberflächencarcinom, das durch seine flächenhafte Ausbreitung an der Schleimhautoberfläche die Sekundärstruktur der Magenschleimhautoberfläche verändert. Aus Untersuchungen über Cancerisierung am Darm weiß man, daß solche flächenhaft sich entwickelnden Tumoren ihren Ursprung in einigen wenigen, maligne entarteten

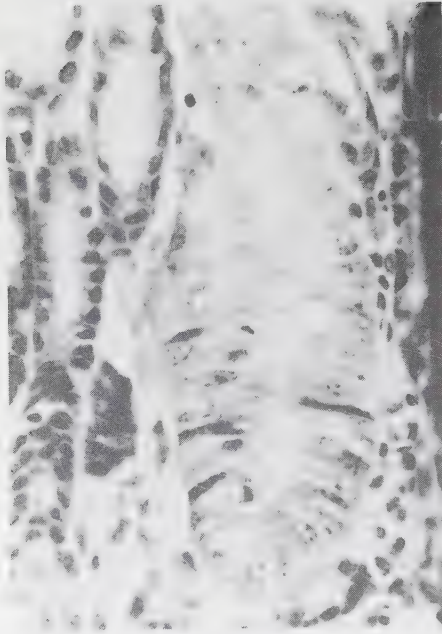


Abb. 7

Carcinoma in situ: einzelne Drüse mit bläschenförmigem Zellkern; große Nucleolen; zahlreiche Mitosen; rechts herdförmige Becherzellmetaplasie; links beginnender Aufbruch der Basalmembran.

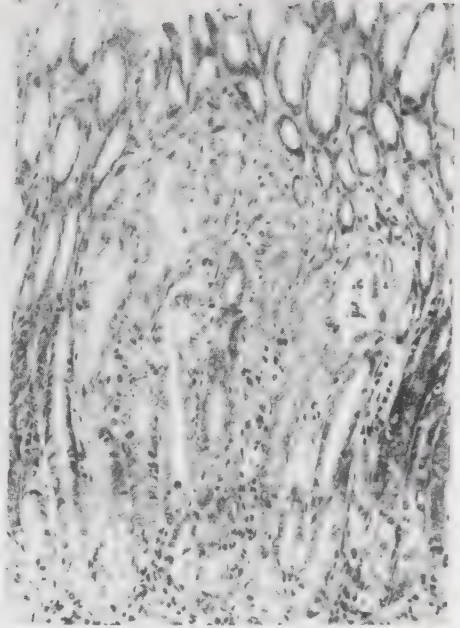
HE. Vergrößerung 1000fach.

Drüsen haben, die bei Serienschnittuntersuchungen auch nachweisbar werden.

Bei den Tieren fanden sich siebenundzwanzig intramucöse, die Muscularis mucosae nicht infiltrierende Carcinome. Davon waren elf Carcinomata in situ. Sie waren ausnahmslos in basalen Drüsenabschnitten lokalisiert, die darüberliegenden Gewebsabschnitte waren cytologisch und histologisch unauffällig. Von den örtlich invasiv wachsenden intramucösen Carcinomen fanden sich sieben unter unveränderter Oberfläche, neun nahmen die ganze Höhe der Schleimhaut ein. Von den insgesamt siebenundzwanzig Carcinomen hatten die Tiere der ersten Gruppe nur fünf (drei örtlich invasiv wachsende und zwei Carcinomata in situ), die der Gruppe II hatten zweiundzwanzig (neun Carcinomata in situ und dreizehn örtlich invasiv wachsende).

Abb. 8

Intramucöses Carcinom:
von der Regenerationszone
ausgehendes Carcinom.
Beachte die basal nicht we-
sentlich atypischen Antrum-
drüsen, die fehlende Atypie
in der Oberflächenzone und
die Verdrängung der an-
grenzenden, unveränderten
Drüsen.
HE. Vergrößerung 250fach.



b) Infiltrierendes early carcinoma

Diese Diagnose wurde immer dann gestellt, wenn eine auch noch so geringgradige Infiltration in die Muscularis mucosae oder Submucosa vorlag. Häufig waren dabei die infiltrierenden Anteile histologisch und cytologisch sehr hoch ausdifferenziert. In anderen Fällen wiesen sie das beim intramucösen Carcinom beschriebene Bild einer hochgradigen Atypie auf. Das Bild des Infiltrats kann dem der mucoiden Antrum-Drüsengrundanteile ähneln oder eher dem Bild höherer Drüsenabschnitte entsprechen, wobei man oft auch Ausdifferenzierungen im Sinne des Oberflächenepithels feststellt. Das Infiltrat selbst war entweder meist tropfenförmig, angefüllt mit unregelmäßig angeordneten Drüsenrudimenten und verstreut dazwischenliegenden Zellen, oder die Anordnung der Drüsen-

rudimente war geordneter, so daß sich ein fingerförmiges Bild zeigte. Diese Drüseninfiltrate waren oft cystisch erweitert (Abb. 10 und 11). Die Größe des Infiltrats ist sehr verschieden. Wenngleich in der Mehrzahl der Fälle die Infiltrationstiefe in Abhängigkeit von der Größe des erfaßten Bereichs stand, so kamen doch auch sehr kleine, relativ früh und tief infiltrierende Strukturen vor. Die kleinste bestand aus nur einem Drüsengrundanteil (Abb. 12).

Von diesen infiltrierend wachsenden early carcinoma fanden sich siebenundzwanzig in Gruppe eins, dreiundvierzig in Gruppe zwei, fünf in Gruppe drei und elf in einem Tier der Gruppe vier. Von diesen insgesamt siebenundachtzig infiltrierenden Frühveränderungen lagen vierunddreißig, also fast vierzig Prozent, unter einer sowohl cytologisch wie

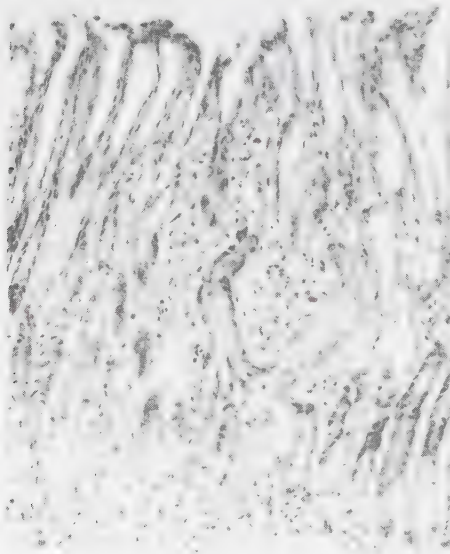


Abb. 9

Intramucöses Carcinom
mit "bridging" zweier
Drüsen.

HE. Vergrößerung 250fach.

strukturell in Serienschnitten nachgewiesenen, unveränderten Schleimhautoberfläche. Mit Ausnahme einer in der Besprechung noch zu erläuternden Veränderung lagen alle im Bereich der belegzellfreien Schleimhaut.

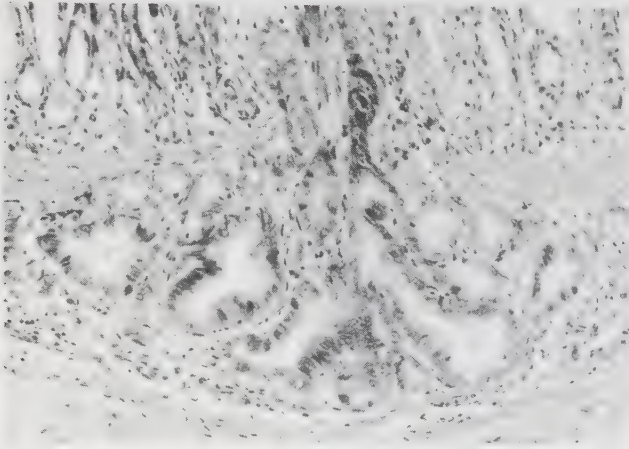


Abb. 10 Infiltrierendes early carcinoma: teilweise cystisch erweiterte Drüsenschläuche mit stärkerer Atypie; zahlreiche Mitosen. HE. Vergrößerung 250 fach.

III. Adenocarcinom

Infiltrierten atypische Drüsenstrukturen die Lamina muscularis oder tiefere Schichten, so wurde von einem Adenocarcinom gesprochen. Die Anzahl der Carcinome war in der zweiten Gruppe signifikant größer: während in der ersten Gruppe nur ein Carcinom, und zwar ein monozellulär verschleimendes Siegelringzellcarcinom, gefunden wurde,

waren es in der zweiten Gruppe dreizehn.

Dabei handelte es sich meist um exulcerierte Adenocarcinome, deren cytologisches Bild mittelgradig atypisch war. Zwei Tumoren waren hochdifferenzierte, gestielt exophytisch wachsende Adenocarcinome, von denen eines argentaffine Zellen in überdurchschnittlicher Häufigkeit

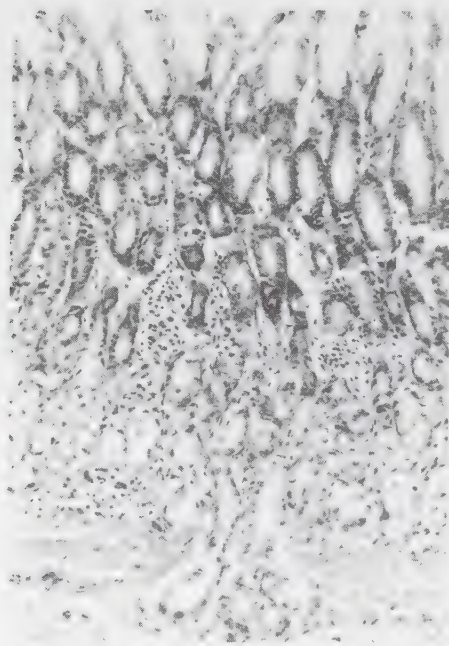


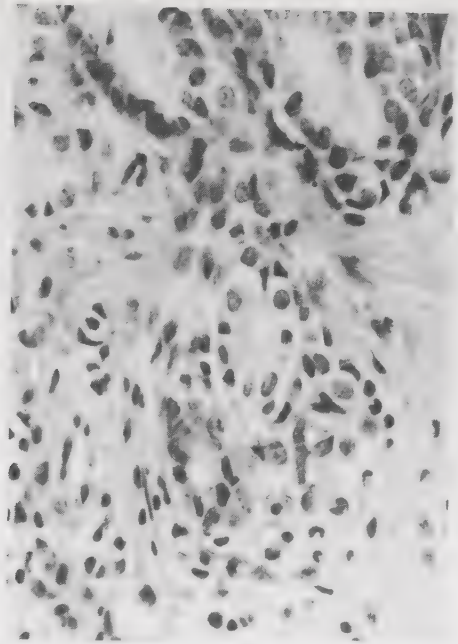
Abb. 11

Infiltrierendes early carcinoma: mehrere Drüsen-schläuche durchbrechen die Muscularis mucosae; nur mäßige Atypie; keine Auflösung des Drüsenverbandes. HE. Vergrößerung 250 fach.

aufwies. Ein cytologisch hochgradig atypisches, diffuses Carcinom nahm den ganzen Magen ein, infiltrierte die benachbarten Lymphknoten, das Duodenum und das Pancreas. Bei anderen Tieren konnten Metastasen nicht gefunden werden. Alle Carcinome fanden sich in der belegzellfreien Magenschleimhaut.

Abb. 12

Infiltrierendes early carcinoma: einzelne, die Muscularis mucosae durchbrechende atypische Drüse mit den Zeichen einer Lösung aus dem Drüsenverband.
HE. Vergrößerung 500fach.



2. Histopathologische Befunde am Darm

Analog den Befunden am Magen war auch bei den Darmtumoren der Unterschied in der Anzahl zwischen erster und zweiter Gruppe auffallend. Während sich in der zweiten Gruppe elf Tumoren fanden, waren es in der ersten Gruppe nur drei.

Außer einem Dickdarmtumor waren alle Veränderungen im Duodenum oder Jejunum resp. dem Mesenterium lokalisiert. Dabei handelte es sich in der Mehrzahl um teilweise sehr entdifferenzierte Adenocarcinome. Es konnten auch Sarkome und "Carcinosarkome" gefunden werden. Bei den Mesenterialtumoren handelte es sich ausnahmslos um Angiosarkome.

D. BESPRECHUNG

Auch in der vorliegenden Untersuchung erweist sich N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidin als zuverlässige Substanz zur Erzeugung von Carcinomen am Drüsenmagen der Ratte. Drei Viertel der Tiere der ersten und neun Zehntel der zweiten Gruppe zeigten Herde mit unterschiedlichem Atypiegrad und maligne Entartung vor allem in Drüsenmagen, Duodenum und proximalem Jejunum.

Aus der Arbeit von Fujimura et al. (1970) ist bekannt, daß eine niedrige Dosierung des Cancerogens eher die Entstehung von Adenocarcinomen am Magen begünstigt. Bei einer doppelt so hohen Dosis als der hier applizierten findet sich demgegenüber eine hohe Rate von Dünndarmtumoren, die zu Obstruktion und Perforation führt und so die Tiere tötet, ehe sich noch Adenocarcinome im Magen entwickeln können. Was den Zeitfaktor der Cancerogenapplikation anbelangt, sind die verfügbaren Mitteilungen übereinstimmend. Fujimura et al. (1970) berichten von einer Expositionszeit von 210 Tagen und einem nachfolgenden cancerogenfreien Intervall von 90 Tagen bis zum Auftreten des ersten Adenocarcinoms, Bralow et al. (1970) von 275 Tagen und Takayama et al. (1969) von 280 Tagen kontinuierlicher N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidingabe ohne anschließendes cancerogenfreies Intervall. Diese Beobachtungen lassen den Schluß zu, daß für die jeweils zuerst gefundenen Adenocarcinome der Prozeß der Transformation der Mutterzellen spätestens mit dem 210. Tag abgeschlossen war und zur Manifestierung des Carcinoms 90 Tage nötig waren. Daraus folgt, daß eine sinnvolle Anwendung von N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidin stets mit einem nachfolgenden cancerogenfreien Intervall verbunden sein muß, damit die während der Expositionszeit erfolgte Cancerisierung auch manifest werden kann. Dabei ist zu bedenken, daß die Länge der Expositionszeit

und nicht die Höhe der Dosis für die Anzahl der transformierten Zellen im Magen entscheidend ist, eine Aussage, für die auch die Befunde der vorliegenden Arbeit sprechen.

Um einerseits eine möglichst hohe Ausbeute an Carcinomen zu erzielen, andererseits aber auch deren Frühformen zu erfassen, schien hier eine Expositionszeit von 275 (resp. 300) Tagen mit einer N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidingabe von 83 mg/1000 ml H₂O und anschließender Gabe von Normal-Trinkwasser für 125 (resp. 100) Tage angebracht.

Auffallend war die signifikant erhöhte Anzahl von Magencarcinomen und Dünndarmtumoren bei den Tieren der zweiten Gruppe.

Nur zweimal fand sich bei den untersuchten Tieren das Bild einer typischen intestinalen Metaplasie. Bei einigen der als Carcinoma in situ diagnostizierten Veränderungen schien die Drüse eine Veränderung im Sinne einer Intestinalisierung durchgemacht zu haben, ohne daß jedoch eindeutig Becherzellen oder Panethzellen nachgewiesen werden konnten.

Mit Ausnahme eines infiltrierenden early carcinoma fanden sich alle malignen Veränderungen in der belegzellfreien Schleimhaut des Antrum. Auf diesen Befund weisen auch alle anderen Arbeitsgruppen hin, die mit N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidin Tumoren im Rattenmagen experimentell erzeugten. Zwar berichten Bralow et al. (1970) von einem invasiven und drei praeinvasiven Carcinomen des Corpus, jedoch ist dieser Mitteilung nicht zu entnehmen, ob mit dem Corpus auch tatsächlich die belegzellhaltige Schleimhaut gemeint ist. Umfangreiche Untersuchungen an menschlichen Mägen weisen darauf hin, daß ein großer Teil aller early carcinoma des Magens in der Corpusschleimhaut gefunden werden (Sano et al., 1971; Koga et al., 1972). Ein Grund, warum im Experiment ähnliche Befunde nicht zu erzielen

sind, mag vielleicht darauf beruhen, daß das Cancerogen - als Trinkwasserlösung ad libitum aufgenommen - unmittelbar über die von belegzellfreier Schleimhaut bedeckte Magenstraße in das Antrumgebiet und von dort in den Dünndarm gelangt. Mit der belegzellreichen Corpusschleimhaut entsteht so ein vergleichsweise geringer Kontakt. Diese Annahme würde aber ein direktes Wirken des Cancerogens an der Magen- und Darmschleimhaut bedeuten, was keineswegs sicher ist. Wahrscheinlicher ist eine indirekte Wirkung über den Blutkreislauf. In diesem Falle wäre als möglicher Grund ein selektiver Angriff des Cancerogens nur an bestimmten Zellen des Körpers denkbar.

Proliferationsaktive Zonen der Magenschleimhaut

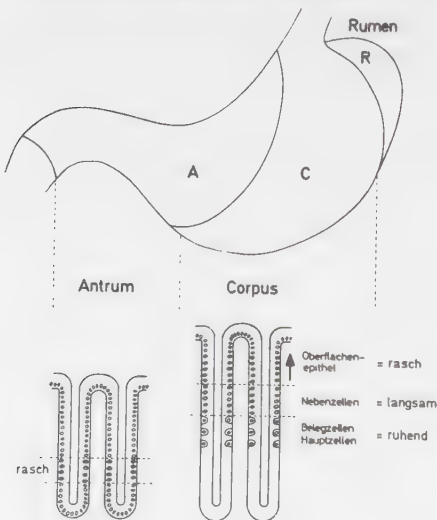


Abb. 13

Proliferationsaktive Zonen der Magenschleimhaut.

In diesem Zusammenhang ergibt sich die Frage, von welchen Zellen des Magens der Cancerisierungsprozeß seinen Ausgang nimmt. Im Corplusbereich zeigen die basalen Abschnitte des Oberflächenepithels in den Foveolae die höchste Proliferationsaktivität. Sie gehören damit zu den sogenannten Wechselgeweben, die sich in sehr kurzer Zeit erneuern. Für die Haupt- und Belegzellen der Corpusschleimhaut gilt, daß sie Zellen extrem geringer Erneuerungsrate sind. Ihre Regeneration erfolgt in der Regel aus der im Drüsenhals gelegenen Regenerationszone, den sogenannten mucous neck cells. Darüber hinaus kann eine Regeneration aus den jeweiligen Zellsystemen selbst erfolgen. Der Zellzyklus ist sehr lang (ca. 80 Tage). Die antrum- und cardianahen Drüsen haben ihre Regenerationszone im unteren Drittel des Schleimhautbandes. Diese Proliferationszone nicht differenzierter Zellen bringt zu einem Teil Tochterzellen hervor, welche in diesem Bereich verbleiben und die Fähigkeit zur Teilung beibehalten. Der andere Teil der Tochterzellen dient dem Ersatz des Oberflächenepithels. Diese Zellen wandern nach oben, differenzieren aus und verlieren damit ihre Teilungsfähigkeit. Die Erneuerungsrate ist sehr hoch. Ein Zellzyklus dauert zwei bis vier Tage. Bei der für diese Untersuchung gewählten Expositionszeit von 275 bis 300 Tagen würde die Zelle diesen Zyklus mindestens 75-100 mal durchlaufen. Im Gegensatz dazu durchlaufen die langsam regenerierenden Corpuszellen in dieser Zeit den Zyklus höchstens fünfmal. Wenn man, was anzunehmen ist, davon ausgeht, daß eine Zelltransformation nur in einer bestimmten Phase des Zyklus möglich ist, so ist die Trefferrate an Haupt- und Belegzellen sehr gering. Sollte aber dennoch während dieser Zeit eine Zelltransformation eingetreten sein, so würde, ehe sich diese Entartung auch manifestieren könnte, das Tier bereits an einem anderen, schneller wachsenden Tumor gestorben sein. Eine hohe Treffermöglichkeit hat also die cancerogene Noxe am Antrum. Wird eine dieser Regenerationszellen transformiert, so entsteht über die teilungsfähigen Tochter-

zellen ein optimaler Pool von Krebszellen. Ob auch die ausdifferenzierten, dem Zellersatz des Oberflächenepithels dienenden Zellen transformierbar sind, ist eine theoretische Frage, da die Teilungsunfähigkeit dieser Zellen eine Weitergabe der Entartung unmöglich macht. Klein und Lennartz berichten, daß bei der chronischen Gastritis die Ausdifferenzierung dieser Zellen ausbleibt und sie ihre Teilungsfähigkeit beibehalten. In diesem Falle wäre eine Möglichkeit zur

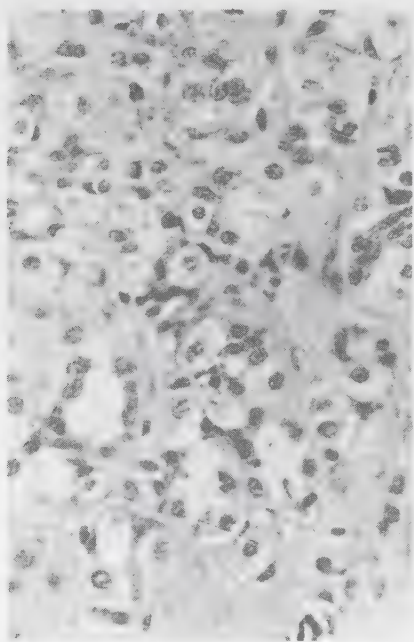


Abb. 14

Infiltrierendes early carcinoma im Corpus: großkernige, hyperchromatische Hauptzellen neben normal ausdifferenzierten Belegzellen. HE. Vergrößerung 500fach.

Cancerisierung gegeben. Bei den vorliegenden Untersuchungen war ein solcher Befund aber nicht zu erwarten, da keine chronischen Gastritiden festgestellt wurden.

In einem Fall wurde ein early carcinoma des Corpus gefunden. Im In-

filtrat waren großkernige, hyperchromatische Hauptzellen und normal ausdifferenzierte Belegzellen zu erkennen (Abb. 14). Ob diese Belegzellen als ein integraler Bestandteil des Tumors angesehen werden können oder ob sie nur wegen ihrer langen Lebensdauer passiv mit ins Infiltrat gezogen worden sind, muß dahingestellt bleiben.

In dieser Arbeit wurde geprüft, inwiefern argentaffine Zellen am Geschehen der Cancerogenese beteiligt sind. Untersuchungen an einem großen Material von menschlichen Resektionsmagen berichten von 3,1 % Carcinomen, bei denen diese Zellen den Tumor prägen (Kubo et al., 1971). Die Schnitte waren nach der Fontana - Methode gefärbt. Die in dieser Arbeit mit einer modifizierten Masson - Hamperl - Methode dargestellten Zellen fanden sich zwar in bestimmten Bereichen etwas häufiger, in nur einem Tumor aber, und zwar in einem exophytisch wachsenden Adenocarcinom, fanden sie sich in so großer Anzahl, daß man sie als einen wesentlichen Bestandteil dieses Tumors auffassen muß.

In der vorliegenden Arbeit wurde häufig die Diagnose infiltrierendes early carcinoma gestellt. In vorhergehenden Berichten vermißt man sie. Zwar werden Strukturen beschrieben, die den hier als early carcinoma bezeichneten entsprechen, ihre Benennung aber besonders, wenn es sich dabei um relativ hochdifferenzierte Infiltrate handelt, ist nicht einheitlich: die japanischen Autoren (Sugimura, Fujimura, Takayama et al.) sprechen von regenerativer Hyperplasie oder einem Adenom. Hier dagegen wird eine infiltrierende Struktur, so wenig atypisch das cytologische Bild auch sein mag, als entartetes Gewebe angesehen. Vom Carcinoma in situ der Cervix uteri ist auch ein wesentlich stärker atypisches Zellbild bekannt als vom bereits infiltrierten Carcinom, dessen Zellen oft so hoch ausdifferenziert sind, daß sie vom Normalbild nur schwer zu unterscheiden sind (Burghardt, 1972).

Im Gegensatz zu den japanischen Veröffentlichungen sprechen Bralow et al. (1970) nur vom praeinvasiven, die Muscularis mucosae noch nicht infiltrierenden Carcinom und vom invasiven Carcinom. Da jedoch der Begriff early carcinoma nicht nur einer bestimmten, in ihrer Ausbreitung definierten morphologischen Veränderung entspricht, sondern zusätzlich ein Krankheitsbild mit anderem klinischen Verlauf als dem des Adenocarcinoms darstellt und auch besondere diagnostische Probleme aufwirft, wurde hier zwischen einem early carcinoma und einem Adenocarcinom differenziert.

Bei den vorliegenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß ein Teil der intramucösen Carcinome und der infiltrierenden early carcinoma unter einem unveränderten Oberflächenepithel liegen. Bei experimentellen Untersuchungen am Darm der Ratte sind ähnliche Befunde schon bekannt (Wiebecke et al., 1973). Auch beim Menschen sind early carcinoma unter intakter Oberfläche vereinzelt gefunden worden (Elster). Für diesen Befund gibt es folgende Deutungsmöglichkeiten (Eder, 1972): Einmal kann es sich um die mucöse Ausbreitung unter dem normalen Epithel eines an anderer Stelle bereits weiterentwickelten Carcinoms handeln. Hier wurden aber nur solche Veränderungen als unter intakter Oberfläche liegend bezeichnet, bei denen aufgrund von Serienschnitten eine genaue Aussage über die Umgebung der Veränderung gemacht werden konnte. Eine andere Möglichkeit, die den Befunden der vorliegenden Arbeit wohl eher entspricht, postuliert eine Carcinomentstehung in der Tiefe der Mucosa mit frühzeitiger Infiltration oder Ausbreitung in die nähere Umgebung, ohne daß zumindest am Anfang die Oberfläche verändert wird. Es kann nämlich die von einem Cancerogen betroffene proliferationsfähige Schleimhautzelle unabhängig von den rein zellulären Vorgängen zwei Wege beschreiten: einmal kann der Teil der nun entarteten Tochterzellen, welcher nach oben zum Ersatz des Oberflächenepithels wan-

dert, die ihm eigene physiologische Eigenschaft der Wanderung beibehalten und so, dem normalen Regenerationszyklus folgend, die Schleimhautoberfläche mit ebenso entarteten Zellen besiedeln. Kommt zu der zellulären Entartung noch die Fehlentwicklung im Sinne einer erhöhten Proliferationsaktivität, dann führt dieser Weg zu polypösen Neubildungen. Die zweite Möglichkeit besteht darin, daß die cancerisierte Zelle ihre physiologische Eigenschaft zur Wanderung nach oben verliert, nach basal in die Muscularis mucosae und die Submucosa ausbricht und dort ein Infiltrat bildet, welches cytologisch kaum atypisch ist. Diese Gruppe der infiltrierenden early carcinoma scheint wegen der relativ weiten Ausdifferenzierung der Zellen und dem häufigen Verbleiben im Drüsenverband prognostisch eher günstig. Die dritte mögliche Variante zeigt sich in einer cytologisch hochgradigen Atypie der Zellen, die sich sofort aus dem Drüsenverband lösen und in das umgebende Stratum proprium eindringen, sich also radiär in der Mucosa ausbreiten, ohne daß es, zumindest anfangs, zu einer Infiltration von Muscularis mucosae und Submucosa kommt. Durch den Austritt der stark atypischen Tumorzellen aus dem Drüsenverband ist diese Form der malignen Frühveränderungen, obwohl sie auf die Mucosa beschränkt ist, bezüglich ihrer Bösartigkeit ernster zu beurteilen. Welche Faktoren es allerdings sind, die den Ausbreitungsmodus determinieren, ist unbekannt.

Die hier in großer Zahl gefundenen Frühcarcinome, deren Ausbreitung also dem zuletzt beschriebenen Weg entspricht, sind in ihrer Formalgenese sicher nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar. Dennoch lassen sich - gestützt auf die oben erwähnten Zufallsbefunde (Elster) - ähnliche Verhältnisse auch beim Menschen vermuten. Seit Gründung des nationalen Krebszentrums im Jahre 1962 in Japan wurden dort innerhalb von vier Jahren 150 Fälle von Magencarcinomen in ihrem frühen Stadium operiert. In mehr als zehn Jahren davor wur-

de eine solche Operationsfrequenz gleichartiger Fälle in ganz Japan nicht erreicht (Kuru, 1967). Diese Leistung beruht auf der optimalen Anwendung aller diagnostischen Möglichkeiten (Endoscopie, Biopsie, Cytologie, Röntgenologie). Dennoch wird, auch bei routinemäßiger Vorsorgeuntersuchung, nur ein Teil der später am fortgeschrittenen Magencarcinom erkrankten Patienten frühzeitig erfaßt. Vielleicht liegt der Grund hierfür in einer Formalgenese des Magencarcinoms beim Menschen, die der hier aufgezeigten ähnlich ist, bei der also ein Teil der Carcinome bereits infiltrierend und zerstörend wächst, ohne daß überhaupt die Möglichkeit zu einer diagnostischen Erfassung besteht.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Um über die Zelltransformation und die frühe neoplastische Proliferation nähere Aufschlüsse zu erhalten, wurde 100 weiblichen Wistar-Ratten N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidin in einer Dosierung von 83 mg/1000 ml Trinkwasser verabreicht. 66 der angesetzten Tiere waren später auswertbar. Die Applikationsdauer betrug 275 bis 480 Tage. Die Tiere wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten, z.T. nach längerem cancerogenfreiem Intervall, bei einer Gesamtversuchsdauer von bis zu 480 Tagen getötet und die Magenschleimhaut des Corpus und Antrum nach einem festgelegten Schema an insgesamt mehr als 20.000 Serienschnitten auf Frühveränderungen untersucht.

Die Befunde lassen danach folgende Aussagen zu:

- 1.) N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidin ist für das Studium der formalen Genese der frühen neoplastischen Veränderungen am Magen gut geeignet.

- 2.) Die früh auftretenden Drüsenatypien sind mit einem Carcinoma in situ vergleichbar. Sie sind für die kritische Wertung atypischer Drüsen beim Menschen von besonderem Interesse und müssen proliferationskinetisch eingehender untersucht werden.
 - 3.) Das intramucöse early carcinoma zeigt oft sehr ausgeprägte Malignitätskriterien, ohne daß es zur basalen Invasion kommt. Es nimmt in der Regel seinen Ausgang von der proliferationsaktiven Zone des Antrums.
 - 4.) Das infiltrierende early carcinoma zeigt cytologisch oft geringeren Malignitätsgrad.
 - 5.) Inkomplette intestinale Metaplasien der Schleimhaut im Bereich der Tumorentstehung und im early carcinoma kommen vor. Sie sind aber eindeutig keine unbedingte Voraussetzung für die Tumorentstehung.
 - 6.) In einem Adenocarcinom konnten argentaffine Zellen als integraler Bestandteil des Tumors gefunden werden.
 - 7.) Daß die Schleimhautoberfläche so häufig unbeteiligt bleibt, ist von besonderem Interesse und mahnt beim Menschen zur kombinierten cytologisch-histologischen Untersuchung.
-

E. LITERATURNACHWEIS

ANDERSON, T.J., BURDON, R.H.:

N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine: reactions of possible
significance to biological activity with mammalian cells.

Cancer Research 30: 1773-1781 (1970)

BOCIAN, J.J. GESCHKE, A.E.:

Carcinoma in situ of the stomach.

Arch. Path. 65 : 6-12 (1958)

BRALOW, S.P., GRUENSTEIN, M., MERANZE, D.R.

BONAKDARPOUR, A., SHIMKIN, M.B.:

Adenocarcinoma of glandular stomach and duodenum in Wistar
rats ingesting N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine,
histopathology and associated secretory changes.

Cancer Research 30 : 1215-1222 (1970)

BURGHARDT, E.:

Histologische Frühdiagnose des Zervixkrebses.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1972)

CAIN, H., KRAUS, B.:

Frühcarcinom des Magens.

Dtsch. med. Wschr. 98 : 1591-1596 (1973)

CORTESE, A.F., CORNELL, G.N.:

Carcinoma of the duodenum.

Cancer 29 : 1010-1015 (1972)

CRAIN, R.C.:

Spontaneous tumors in the Rochester strain of the Wistar rat.

Am. Journal of Path. 34 : 311-335 (1958)

DEMLING, L.:

Der kranke Magen.

Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1970)

DRUCKREY, H., PREÜSSMANN, R., MATZKIES, F.,

IVANCOVIC, S. :

Selektive Erzeugung von Darmkrebs bei Ratten durch
1, 2-Dimethylhydrazin.

Nat. Wiss. 54 : 285-286 (1967)

EDER, M., WILLE, H., MIDORIKAWA, O.:

Der Einfluß der Fixation bei histochemischen Untersuchungen
an enterochromaffinen Zellen und Panethschen Körnerzellen.

Histochemie 3 : 54-64 (1962)

EDER, M.:

Zellerneuerung im Magen-Darm-Trakt.

Verh. d. Dtsch. Ges. für Path. 50.Tag : 75-90

EDER, M.:

Probleme der formalen Genese des Magencarcinoms.

Vortrag in Düsseldorf, November 1972

ELSTER, K.:

Persönliche Mitteilung

FUJIMURA, S., KOGURE, K., SUGIMURA, T., TAKAYAMA, S.:

The effect of limited administration of N-Methyl-N'-Nitro-N-
Nitrosoguanidine on the induction of stomach cancer in rats.

Cancer Research 30 : 842-848 (1970)

HAMPERL, H.:

Was sind argentaffine Zellen?

Virchows Archiv 286 : 811-851 (1932)

- HARE, W.V., STEWART, H.L., BENNET, J.G., LORENZ, E.:
Tumors of the glandular stomach induced in rats by intra-
mural injection of 20-Methylcholanthren.
J. Natl. Cancer Inst. 12 : 1019-1055 (1952)
- HELWIG, E.B.:
Adenomas and the pathogenesis of cancer of the colon and rectum.
Diseases of the Colon and Rectum 2 : 5-17 (1959)
- KAWACHI, T., KOGURE, K., KAMIJO, Y., SUGIMURA, T.:
The metabolism of N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine.
Biochem. et Biophys. A. 222 : 409-415 (1970)
- KINOSITA, R., ISHIKO, T., SUGIYAMA, S., SETO, T.,
IGARASI, S., GOETZ, I.E.:
Mycotocins in fermented food.
Cancer Research 28 : 2296-2311 (1968)
- KOGA, S., AYABE, M.:
Klinische und pathologische Betrachtung von Magencarcinomen
im Frühstadium.
Zbl. Chir. 97 : 665-672 (1972)
- KRENTZ, K.:
Histo-morphological studies of the gastric mucosa from areas
near and far from tumors in gastric carcinomas.
Acta Hepato-Gastroenterol. 20 : 226-235 (1973)
- KUBO, T., WATANABE, H.:
Neoplastic argentaffin cells in gastric and intestinal carcinomas.
Cancer 27 : 447-454 (1971)
- KURO, M.:
Atlas of the early carcinoma of the stomach.
Nakayama-Shoten Co., Ltd., Tokyo (1967)

LINGEMAN, C.H., GARNER, F.M.:

Comparative study of intestinal adenocarcinomas of animal and man.

J. Natl. Cancer Inst. 48 : 325-346 (1972)

MANDELL, J.O., GREENBERG, J.:

A new chemical mutagen for bacteria: N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine.

J. Biochem. Biophys. Res. Commun. 3 : 575-577 (1960)

MOCHIZUKI, T.:

Method for histopathological examination of early gastric cancer.

Gann Monograph on Cancer Research 11 : 56-64 (1971)

MONACO, A.:

Adenomatous polyps of the stomach.

Cancer 15 : 456-467 (1962)

MORRIS, H.P., WAGNER, B.P., RAY, F.E., STEWART, H.L., SNELL, K.C.:

Comparative carcinogenic effects of N,N'-2,7-Fluorenylen-bisacetamide by intraperitoneal and oral routes of administration to rats, with particular reference to gastric carcinoma.

J. Natl. Cancer Inst. 29 : 977-1012 (1962)

MUNOZ, N., CORREA, P., CUELLO, C., DUQUE, E.:

Histologic types of gastric carcinomas in high- and low-risk areas.

Int. J. Cancer 3 : 809-818 (1968)

NAGAYO, T., KOMAGOE, T.:

Histological studies of gastric mucosal cancer with special reference to relationship of histological pictures between the mucosal cancer and the cancer-bearing gastric mucosa.

Gann 52 : 109-119 (1961)

- NAGAYO, T., ITO, M., YOKOYAMA, M., KOMAGOE, T.:
Early phases of human gastric cancer: morphological study.
Gann 56 : 101-120 (1965)
- NAKAMURA, K., SUGANO, H., TAKAGI, K., FUCHIGAMI, A.:
Histopathological study on early carcinoma of the stomach:
criteria for diagnosis of atypical epithelium.
Gann 57 : 613-620 (1966)
- NAKAMURA, K., SUGANO, H., TAKAGI, K., FUCHIGAMI, A.:
Histopathological study on early carcinoma of the stomach:
some considerations on the ulcer-cancer by analysis of 144
foci of the superficial spreading carcinomas.
Gann 58 : 377-387 (1967)
- OKUDA, S.:
Differential diagnosis of early gastric carcinoma from
advanced carcinoma.
Gann Monograph on Cancer Research 11 : 283-300 (1971)
- RUSH, H.P., BAUMANN, C.A., MAISON, G.L.:
Production of internal tumors with chemical carcinogens.
Arch. Path. 30 : 8-19 (1940)
- SANO, R.:
Pathological analysis of 300 cases of early gastric cancer.
Gann Monograph on Cancer Research 11 : 81-89 (1971)
- SASANO, N., NAKAMURA, K., ARAI, M., AKAZAKI, K.:
Ultrastructural cell patterns in human gastric carcinoma
compared with non-neoplastic gastric mucosa-Histogenetic
analysis of carcinoma by mucin-histochemistry.
J. Natl. Cancer Inst. 43 : 783-802 (1969)
- SCHAUER, A., VÖLLNAGEL, Th., WILDANGER, F.:
Cancerisierung des Rattendarms durch 1,2-Dimethylhydrazin.
Z. ges. exp. Med. 150 : 87-93 (1969)

SI-CHUN MING, GOLDMAN , H. FREIMAN , D.G.:

Intestinal metaplasia and histogenesis of carcinoma
in human stomach.

Cancer 20 : 1418-1429 (1967)

SINGH, I.:

A modification of the Masson-Hamperl method for staining
of argentaffin cells.

Anat. Anz. 115 : 81-82 (1964)

STEWART, H.L., SNELL, K.C., MORRIS, H.P.:

The combined effect of 3-Methylcholanthrene and N,N'- Fluor-
enylenebisacetamide on the induction of cancer of the
glandular stomach of the rat.

J. Natl. Cancer Inst. 34 : 157-174 (1965)

SUGIMURA, T., FUJIMURA, S.:

Tumor production in glandular stomach of rat by N-Methyl-N'-
Nitro-N-Nitrosoguanidine.

Nature 216 : 943-944 (1967)

SUGIMURA, T., FUJIMURA, S., KOGURE, K., BABA, T.,
SAITO, T., NAGAO, M., HOSOI, H., SHIMOSATO, Y.,
YOKOSHIMO, T.:

Production of adenocarcinomas in glandular stomach of experi-
mental animals by N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine.

Gann Monograph No. 8 : 157-181 (1969)

SUGIMURA, T., FUJIMURA, S., BABA, T.:

Tumor production in the glandular stomach and alimentary tract
of the rat by N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine.

Cancer Research 30 : 455-465 (1970)

TAKAYAMA, S., SAITO, T., FUJIMURA, S., SUGIMURA, T.:

Histological findings of gastric tumors induced by

N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine in rats.

Gann Monograph No.8 : 197-207 (1969)

WATANABE, H.:

Argentaffin cells in adenoma of the stomach.

Cancer 30 : 1267-1274 (1972)

WIEBECKE, B., KREY, U., LÖHRS, U., EDER, M.:

Morphological and autoradiographical investigations on experimental carcinogenesis and polyp development and the intestinal tract of rats and mice.

Virchows Arch. Abt.A Path.Anat. 360 : 179-193 (1973)

WILLEMS, G.:

Cell renewal in the gastric mucosa.

Digestion 6 : 46-63 (1972)

Lebenslauf

Am 3. August 1948 wurde ich als Sohn des Arztes Karl Günther Ober und seiner Ehefrau Eva-Maria, geb. Rasch, in München geboren.

Von 1954 bis 1955 besuchte ich die Volksschule in München, von 1955 bis 1959 die Volksschule in Köln, anschließend bis 1962 das Gymnasium in Köln. Ab 1962 besuchte ich das Gymnasium in Erlangen, wo ich 1968 das Abitur ablegte.

Seit 1968 studiere ich Medizin, zuerst in Erlangen, später in München, seit 1973 wieder in Erlangen.

1969 legte ich die naturwissenschaftliche, 1971 die ärztliche Vorprüfung ab.

